

На правах рукописи



**НИКИТИН Евгений Николаевич**

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ДИТИОФОСФОРИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ МОНО- И  
БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СПИРТОВ**

**02.00.08 - химия элементоорганических соединений**

**А в т о р е ф е р а т**  
**диссертации на соискание учёной степени**  
**кандидата химических наук**

**Казань - 2015**

Работа выполнена в Химическом институте им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
**Низамов Ильяс Саидович**

**Официальные  
оппоненты:**

**Митрасов Юрий Никитич**  
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО  
«Чувашский государственный педагогический  
университет им. И.Я. Яковлева», г. Чебоксары,  
заведующий кафедрой химии и биосинтеза

**Юсупова Луиза Магдануровна**  
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО  
«Казанский национальный исследовательский  
технологический университет», г. Казань,  
профессор кафедры химии и технологии  
органических соединений азота

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный технологический институт (техни-  
ческий университет)»,  
г. Санкт-Петербург

Защита состоится «29» октября 2015 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 по защите диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук в ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Электронный вариант автореферата размещен на сайте ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» ([www.kpfu.ru](http://www.kpfu.ru)).

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук, доцент



Кутырева М.П.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Дитиокислоты фосфора, их соли и эфиры обладают широким спектром биологической активности. На их основе созданы традиционные пестицидные препараты инсектицидного, акарицидного, гербицидного, бактерицидного, фунгицидного и нематоцидного действия. Основной подход к дитиокислотам фосфора базируется на реакциях сульфидов фосфора (тетрафосфордекасульфида и 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов) со спиртами и фенолами и другими гидроксилсодержащими органическими соединениями. Эти реакции в большинстве случаев приводили к образованию ахиральных дитиокислот фосфора и их производных, поскольку в качестве субстратов для дитиофосфорилирования использовались спирты, не содержащие асимметрические атомы углерода.

**Степень разработанности темы исследования.** В то же время недостаточное внимание уделялось дитиофосфорилированию с помощью сульфидов фосфора гидроксилсодержащих органических соединений природного происхождения таких, как хиральные алкалоиды (хинин и цинхонин) и моносахариды. Не в полной мере был раскрыт также синтетический потенциал реакций дитиофосфорилирования функциональнотамещённых фенолов, двухатомных фенолов и гликолей, содержащих фармакофорные группы. Между тем на их основе могут быть созданы новые антимикробные препараты. В связи с этим разработка методов синтеза дитиокислот фосфора и их производных, содержащих хиральные и фармакофорные группы, на основе реакций сульфидов фосфора с такими гидроксилсодержащими органическими соединениями, как природные хиноидные спирты, пирролфенолы, имидазолфенолы, резорцины, антрацендиолы, моносахариды и их производные, является **актуальной** в фундаментальном и практическом аспектах.

**Цели и задачи работы.** Целью исследования является синтез новых дитиокислот фосфора, их аммониевых солей и эфиров на основе дитиофосфорилирования хинина, замещённых фенолов, резорцинов и моносахаридов и их производных, выявление антимикробной активности синтезированных соединений.

В настоящей работе поставлены следующие задачи:

- синтезировать дитиокислоты фосфора на основе дитиофосфорилирования и дитиофосфонирования хинина, 2,6-диметилфенола, 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенола, 4-(имидазол-1-ил)фенола, резорцина, 2-метилрезорцина, 1,3-ди(2-гидроксиэтокси)бензола, дисилиловых производных резорцинов, *транс*-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-диметилола, дикетонидов моносахаридов;
- выявить антимикробную активность, мутагенные и токсические свойства полученных дитиокислот фосфора и их аммониевых солей.

**Научная новизна работы.** Впервые в мягких условиях взаимодействием хинина с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами получены хиральные дитиофосфонаты. Синтезированы новые дитиофосфорные и дитиофосфоновые кислоты, их аммониевые и алкиламмониевые соли с фармакофорными арильными, пиррольными и имидазольными заместителями на основе реакций 2,6-диметилфенола с тетрафосфордекасульфидом, 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенола и 4-(имидазол-1-ил)фенола с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами.

Впервые получены бисорганилдитиофосфоновые кислоты с 1,3-дигидроксibenзольными структурными фрагментами и их диаммониевые соли в реакциях резорцина и 2-метилрезорцина с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами. Впервые установлено, что дитиофосфонирование гидроксизтоксилированного производного резорцина под действием 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов приводит к образованию бисорганилдитиофосфоновых кислот. Осуществлена цепочка химических превращений, начиная с дитиофосфонирования гидроксизтоксилированного производного резорцина с образованием бисдитиофосфоновых кислот, содержащих этоксилированные спейсеры,

превращённые в соответствующие диаммониевые соли и далее при обработке 2-бромэтанолом - в S,S-диэфиры. Выявлено возрастание реакционной способности в реакциях диаммониевых солей бисдитиофосфоновых кислот с 2-бромэтанолом под воздействием ультразвукового облучения. Впервые найдено, что реакции 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с дисилиловыми производными резорцинов проходят с расщеплением двух связей O-Si и образованием дисилиловых эфиров бисдитиофосфоновых кислот.

Получены новые оптически активные бисдитиофосфоновые кислоты в реакции дитиофосфонирования *транс*-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-диметилола под действием 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов.

Метод ацетонной защиты гидроксильных групп у атомов углерода C<sup>1</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>5</sup> и C<sup>6</sup> α-D-аллофуранозы и α-D-глюкофуранозы впервые использован в реакциях с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами, что позволило получать оптически активные дитиофосфоновые кислоты. Эти реакции протекают с участием незащищённой гидроксильной группы и сохранением двух ацетонных защитных групп. Разработан мягкий способ введения дитиофосфонильных заместителей по двум гидроксильным группам дициклогексалиденового производного D-маннита с образованием оптически активных бисдитиофосфоновых кислот, превращённых в соответствующие диаммониевые соли. Впервые получены хиральные S-силиловые эфиры дитиофосфоновых кислот на основе O-силилового эфира диацетонида α-D-глюкофуранозы, а S,S-дисилиловые эфиры бисдитиофосфоновых кислот - из O,O-дисилилового эфира дикетонида D-маннита.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость работы состоит в разработке стратегии создания новых структурно разнообразных дитиокислот фосфора и их аммониевых солей, обладающих антимикробной активностью, путём введения асимметрических атомов углерода и фармакофорных групп в их молекулы под действием сульфидов фосфора. Впервые изученные реакции дитиофосфонирования моносахаридов с участием 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов привели к созданию новых классов дитиофосфоновых кислот с фармакофорными моносахаридными фрагментами.

Практическая значимость работы состоит в разработке препаративных методов синтеза хиральных дитиофосфонатов хинина, фармакофорных дитиокислот фосфора и их аммониевых и алкиламмониевых солей с арильными, пиррольными, имидазольными и моносахаридными заместителями, бисдитиофосфоновых кислот и их диаммониевых солей с 1,3-дигидроксibenзольными группами. Диаммониевые соли бисдитиофосфоновых кислот на основе резорцинов перспективны для синтеза новых S,S-диэфиров бисдитиофосфоновых кислот при введении в реакции замещения с органическими и элементоорганическими соединениями с лабильными связями X-Cl (X = C, Si). Эффективным способом введения дитиофосфонильных синтонов в молекулы резорцинов или моносахаридов является применение силильной защиты гидроксильных групп этих соединений, что открывает путь к новым дисилиловым эфирам бисдитиофосфоновых кислот с фармакофорными ароматическими и моносахаридными группами. Привлекательность этого подхода состоит в том, что силиловые производные спиртов могут быть введены в реакции дитиофосфорилирования с последующим снятием силильной защиты в реакциях замещения. Эффективным способом введения дитиофосфонильных синтонов в молекулы моносахаридов является применение кетонидной защиты протонов четырёх гидроксильных групп, что приводит к новым дитиофосфовым и бисдитиофосфовым производным моносахаридов.

Среди синтезированных дитиокислот фосфора и их аммониевых солей найдены вещества, обладающие антимикробной активностью. Испытанные дитиокислоты фосфора и их аммониевые соли наибольшую активность проявляют в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Bacillus cereus* NCTC 8035) и грибов рода *Candida*. В отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P *n*-гексадециламмониевая соль O-[1,2:5,6-ди-O-изо-пропилиден-α-D-аллофураноза-3-ил]-4-феноксифенилдитиофосфоновой

кислоты в 5 раз, а *n*-гексадециламмониевая соль *D*-1,2:5,6-бис(О-циклогексиден)-3,4-О-гексанбис(4-феноксифенилдитиофосфоновой) кислоты в 3 раза превосходят антибиотик хлорамфеникол. Диаммониевые соли бисдитиофосфоновых кислот на основе резорцинов обладают более высокой антимикотической активностью в отношении плесневых грибов *Aspergillus spp.* и *Penicillium spp.*, чем исходные бисдитиофосфоновые кислоты. Дитиофосфоновые и бисдитиофосфоновые кислоты и их аммониевые соли на основе резорцинов не проявляют мутагенного действия, генетически безопасны, не приводят к десмутагенным воздействиям и проявляют невысокие биоантимутагенные эффекты по отношению к бактерии *Salmonella typhimurium TA 100*.

**Методология и методы исследования.** Методологическую основу работы составляют принципы введения хиральных центров, фармакофорных и защитных групп к дитиофосфорильным синтонам с целью получения новых дитиокислот фосфора, их солей и эфиров с антимикробной активностью. В диссертационной работе применены методы тонкого органического синтеза, элементного анализа, тонкослойной и газожидкостной хроматографии (ГЖХ), спектроскопии ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{29}\text{Si}$ , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии электронного удара, MALDI TOF и электрораспылительной ионизации (ESI), поляриметрии и рентгеноструктурного анализа (РСА).

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1) методы синтеза новых хиральных дитиокислот фосфора и их аммониевых солей, содержащих фармакофорные группы;

2) дитиофосфорилирование и дитиофосфонирование хинина, 2,6-диметилфенола, 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенола, 4-(имидазол-1-ил)фенола, резорцина, 2-метилрезорцина, 1,3-ди(2-гидроксиэтокси)бензола, дисилиловых производных резорцинов, *транс*-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-диметилола, дикетонидов моносахаридов и их силиловых эфиров тетрафосфордекасульфидом и 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитадифосфетан-2,4-дисульфидами;

3) структура полученных дитиокислот фосфора и их аммониевых солей.

**Степень достоверности результатов.** Научные результаты получены на основе экспериментальных материалов при использовании современных методов исследований. В диссертационной работе предложены новые пути решения проблемы получения биологически активных дитиокислот фосфора и их производных с хиральными и фармакофорными заместителями на основе хининовых алкалоидов, функционально-замещённых фенолов, резорцинов и моносахаридов.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на итоговых научных конференциях ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, 2013 г. и 2014 г.), XI научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского университета «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 2012 г.); Всероссийской школеконференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 2014), Международном конгрессе по органической химии, посвященном 150-летию теории строения органических соединений Бутлерова (г. Казань, 2011 г.), Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования», посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева (г. Чебоксары, 2012 г.), XVII-ой Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (г. Казань, 2012 г.), 19-ой международной конференции по химии фосфора (г. Роттердам, Нидерланды, 2012 г.) и научной конференции с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров» (г. Москва, 2014).

**Публикации.** Основное содержание работы отражено в 12 публикациях, в том числе в 4 статьях в научных журналах, рекомендованных ВАК и опубликованных в базе данных Scopus, тезисах 8 докладов конференций Всероссийского и международного уровня.

**Личный вклад автора.** Автор самостоятельно выполнил всю экспериментальную часть диссертации, вместе с научным руководителем сформулировал цель и задачи исследования, обсудил полученные научные результаты, написал статьи и тезисы докладов. Автором разработаны методы синтеза новых дитиокислот фосфора, их аммониевых солей и эфиров, установлена структура полученных соединений, проведен анализ компьютерных прогнозов биологической активности по программе PASS, сформулированы выводы по диссертации.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, списка цитированной литературы из 150 литературных ссылок, приложения, 4 таблиц и 32 рисунков. В главе 1 приведён литературный обзор по синтезу кислот, тиокислот и дитиокислот фосфора и солей на основе фармакофорных спиртов, диолов, фенолов и моносахаридов. Полученные экспериментальные результаты обсуждаются в главе 2. Глава 3 представляет собой описание экспериментов. Рисунки спектров полученных соединений и таблицы представлены в приложении.

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений и в лаборатории фосфорорганических соединений отдела химии элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по теме «Новые фосфорорганические экстрагенты, мембранные переносчики, биоактивные вещества, катализаторы и присадки» (код темы по ГРНТИ 31.21.29); теме, выполняемой за счет средств субсидии Казанского федерального университета «Новое поколение элементоорганических экстрагентов, мембранно-транспортных реагентов, компонентов ионселективных электродов для целей извлечения, концентрирования, сепарации и анализа объектов природного и техногенного происхождения» (№ госрегистрации 114 090 970 012, руководитель проекта – доктор химических наук, профессор Черкасов Р.А.) и при финансовой поддержке грантов РФФИ № 11-03-00264-а «Дитиофосфорильный синтон как основа для синтеза новых тиокислот четырёхкоординированного фосфора и их производных, в том числе с хиральными центрами» и № 14-03-00897-а «Хиральные дитиокислоты фосфора и их производные на основе силиловых эфиров терпеновых спиртов и протеиногенных аминокислот» (руководитель проектов – доктор химических наук, профессор Низамов И.С.).

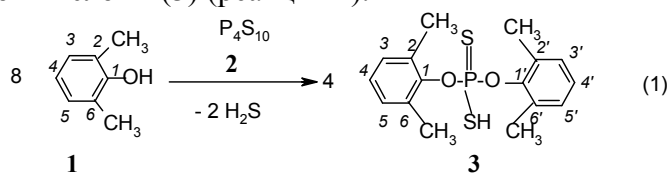
Автор работы благодарит научного руководителя профессора Низамова И.С. за внимание к работе, профессора Черкасова Р.А., принимавшего участие в обсуждении отдельных результатов работы, а также специалистов, проводивших регистрацию спектров и биологические испытания соединений: Сякаева В.В., Ктомас С.В., Аветисову К.В., Хаярова Х.Р. (спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ); Вандюкова А.Е., Звереву Е.Е., Герасимову Т.П. (ИК спектры), Катаеву О.Н. (РСА), Мусина Р.З., Ризванова И.Х., Шарафутдинову Д.Р. (масс-спектры); Поздеева О.К., Шулаеву М.П., Зобова В.В., Волошину А.Д., Тазетдинову Д.И., Алимову Ф.К., Маргулис А.Б., Захарова И.С., Ильинскую О.Н. (биологические исследования).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Дитиофосфорилирование 2,6-диметилфенола

Перспективными субстратами для дитиофосфорилирования являются функционально-замещённые фенолы. В их ряду 2,6-диалкилфенолы, содержащие гидроксильную группу у атома углерода  $\text{C}^1$  между двумя алкильными группами могут реагировать с тетрафосфордекасульфидом с образованием различных структур в зависимости от строения алкильных групп. Для проверки этого предположения мы ввели 2,6-диметилфенол (**1**) в реакцию с тетрафосфордекасульфидом (**2**), которая протекает в мольном соотношении 8:1 при

140 °С в течение 4 ч в 1,2-дихлорбензоле с образованием кристаллической бис(2,6-диметилфенил)дитиофосфорной кислоты (**3**) (реакция 1).



Сигнал кислоты (**3**) в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  в бензоле смещён в сильное поле ( $\delta_{\text{P}}$  77.0 м.д.), что характерно для дитиофосфорных кислот с ароматическими заместителями. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (**3**) метильные протоны  $\text{CH}_3$  дают синглет при  $\delta$  2.14 м.д. Молекулярная структура кислоты (**3**) установлена методом низкотемпературного монокристаллического РСА (рисунок 1).

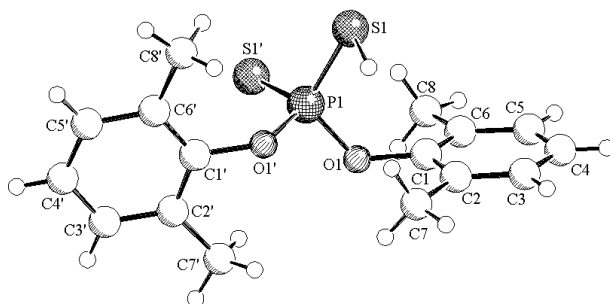


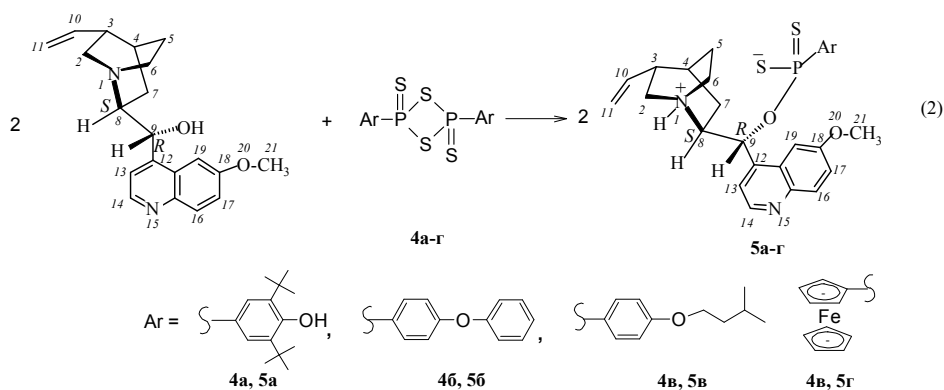
Рисунок 1. Молекулярная структура бис(2,6-диметилфенил)дитиофосфорной кислоты (**3**)

Таким образом, 2,6-диметилфенол, имеющий две небольшие по объёму метильные группы, неспособные эффективно экранировать гидроксильную группу, реагирует с тетрафосфордекасульфидом (**2**) как типичный фенол с участием протона гидроксильной группы. В отличие от этого 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, который используют в качестве исходного соединения для синтеза 2,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида, реагирует с тетрафосфордекасульфидом (**2**) как ароматический углеводород (с участием связи С-Н в *пара*-положении к НО-группе), а не как фенол (расщепления связи Н-О не происходит).

### Дитиофосфонирование хинина

Среди природных азоторганических соединений в качестве доступных источников хиральности и фармакофорных групп служат алкалоиды класса хинина и цинхонина. Дитиофосфорилирование хинина под действием сульфидов фосфора с участием гидроксильной группы ранее не проводилось. Установлено, что реакция 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов (**4a-г**) с хинином (бензол, 20 °С, 1-2 ч) протекает с образованием кристаллических О-[(8*S*,9*S*)-хинин-9-ил]органилдитиофосфонатов (**5a-г**) (реакция 2). Соединения (**5a-г**), содержащие основной центр, образуются в виде солей. В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  бензоле продуктов (**5a-г**) имеются синглеты при  $\delta_{\text{P}}$  108-112 м.д., а в ИК спектрах - широкая полоса поглощения в области  $\nu$  3212-3466  $\text{cm}^{-1}$  валентных колебаний связи  $\text{NH}^+$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (**5a**) в  $\text{CDCl}_3$  при  $\delta$  13.6 м.д. находится сигнал протона группы  $\text{NH}^+$ . Масс-спектр MALDI TOF (матрица – никотиновая кислота, бензол) продукта (**5b**) содержит пик  $m/z$  583.3 молекулярного иона  $[\text{M}]^+$  (вычислено М 582.8). По данным ИК спектров и спектров ЯМР  $^1\text{H}$  двойная связь хинина остается не затронутой.



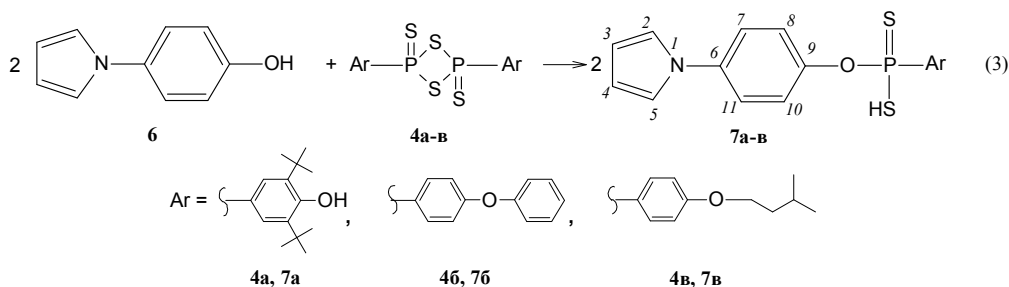


Таким образом, на основе реакции 2 может быть открыт путь к новым дитиофосфоновым кислотам с фармакофорными хининовыми фрагментами.

### Дитиофосфонирование 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенола и 4-(имидазол-1-ил)фенола

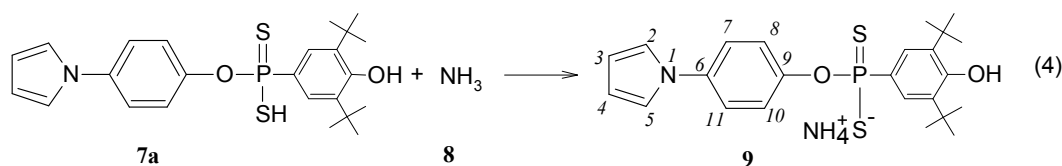
Среди фенолов с фармакофорными азотсодержащими заместителями 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенол и 4-(имидазол-1-ил)фенол в положении 4 к фенольному кольцу содержат пятичленные непредельные циклы с одним и двумя атомами азота, что может привести к созданию

новых структур в ряду дитиокислот фосфора с потенциальной биологической активностью. Мы впервые исследовали реакцию 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенола (**6**) с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами (**4a-в**), которая (бензол, 20-60 °С, 2 ч) привела к О-[4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенил]арилдитиофосфоновым кислотам (**7a-в**) (реакция 3).



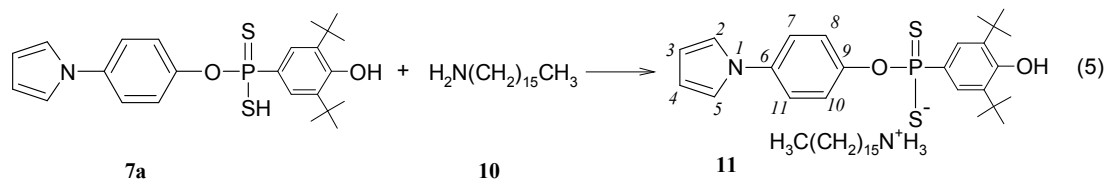
Сигналы соединений (**7a-в**) в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$  в бензоле находятся в области  $\delta_{\text{P}}$  81-89 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  в  $\text{CDCl}_3$  О-[4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенил]-4'-*изо*-амилокси-фенилдитиофосфоновой кислоты (**7в**) *исо*-углерод  $\underline{\text{C}}-\text{P}$  даёт дублет при  $\delta$  122.7 м.д. ( $^1J_{\text{PC}}$  93.2 Гц). Атомы углеродов *изо*-пропильной группы  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  в  $\text{CDCl}_3$  дают синглет при  $\delta$  14.0 м.д., при этом в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствует кватер ( $^1J_{\text{CH}}$  128.4 Гц).

При барботировании аммиака через раствор О-[4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенил]-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенилдитиофосфоновой кислоты (**7a**) в бензоле при 20 °С образуется кристаллическая аммониевая соль (**9**) (реакция 4). ГЖХ соли (**9**) в бензоле содержит интенсивный пик с временем удерживания 7.63 мин. Синглет при  $\delta_{\text{P}}$  113.1 м.д. в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$  в бензоле соединения (**9**) соответствует химическим сдвигам дитиофосфонатов аммония. Широкая сильная полоса поглощения при  $\nu$  3147  $\text{cm}^{-1}$  относится к валентным колебаниям связей в катионе  $\text{N}^+\text{H}_4$ .



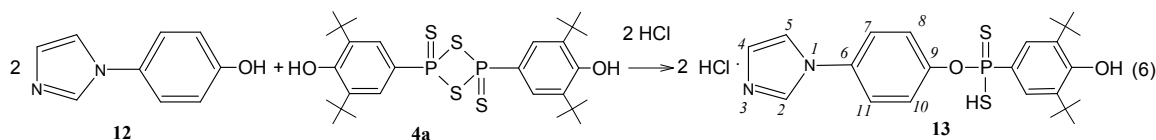


Мы расширили ряд аммониевых солей при использовании длинноцепных первичных аминов на примере *n*-гексадециламина, который в реакции с кислотой (**7a**) (бензол, 20 °С) образует *n*-гексадециламмониевую соль (**11**) ( $\delta_p$  106.9 м.д.) (реакция 5).



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (**11**) в  $\text{CDCl}_3$  содержит триплет при  $\delta$  0.90 м.д. терминальных метильных протонов  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  *n*-гексадецильного заместителя ( $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Гц). Винильные протоны пиррольного заместителя проявляются в виде мультиплета при  $\delta$  6.32 м.д. (фрагмент  $\text{C}^3\text{H}=\text{C}$ ,  $\text{C}^4\text{H}=\text{C}$ ) и дублета при  $\delta$  6.89 м.д. (фрагмент  $\text{C}^2\text{H}=\text{C}$ ,  $\text{C}^5\text{H}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц).

Наряду с 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенолом перспективным субстратом для получения дитиокислот фосфора с потенциальной биологической активностью может выступать и 4-(имидазол-1-ил)фенол (**12**). Однако при дитиофосфорилировании 4-(имидазол-1-ил)фенола (**12**) под действием 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов, как нами установлено, продукты получены не были. Пониженную реакционную способность гидроксильной группы 4-(имидазол-1-ил)фенола (**12**) можно объяснить миграцией протона гидроксильной группы на атомы азота с кварternизацией. Мы предположили, что повысить реакционную способность можно в присутствии сильной кислоты, способной своим протоном кварternизировать атомы азота и тем самым восстанавливать гидроксильную группу. Реакцию 4-(имидазол-1-ил)фенола (**12**) с 2,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидом (**4a**) удалось осуществить при барботировании сухого хлористого водорода. Этот синтетический приём позволил синтезировать в мягких условиях (бензол, 20 °С, 0.5 ч) 4-(имидазол-1-ил)-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенилдитиофосфоновую кислоту (**13**) в виде гидрохлорида (реакция 6).

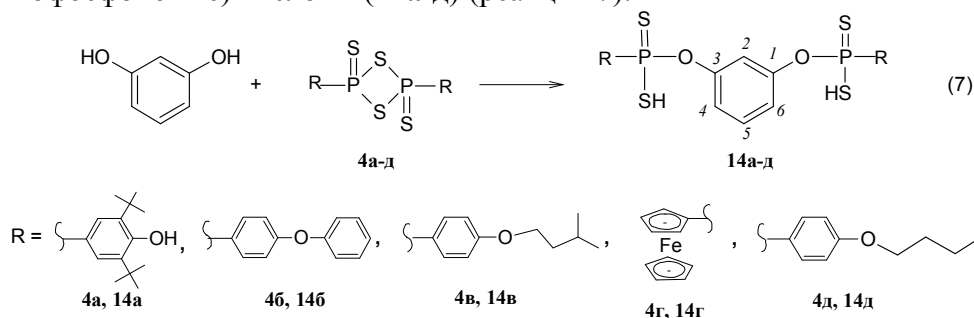


Химический сдвиг соединения (**13**) в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  в бензоле смещён в область слабого поля ( $\delta_p$  98.0 м.д.), что обусловлено образованием соли за счёт миграции протона группы  $\text{P-S-H}$  на атом азота. В ИК спектре продукта (**13**) имеется узкая средняя по интенсивности полоса поглощения при  $\nu$  1577  $\text{cm}^{-1}$  валентных колебаний связи  $\text{C}=\text{N}$ . Дублет при  $\delta$  7.05 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{CDCl}_3$  принадлежит винильному протону  $\text{C}=\text{CH}$  ( $^3J_{\text{HH}}$  8.0 Гц). Таким образом, в реакциях 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенолом и 4-(имидазол-1-ил)фенолом синтезированы новые дитиофосфонаты и их аммониевые соли с фармакофорными азоторганическими гетероциклическими заместителями.

### Дитиофосфорилирование резорцина и 2-метилрезорцина

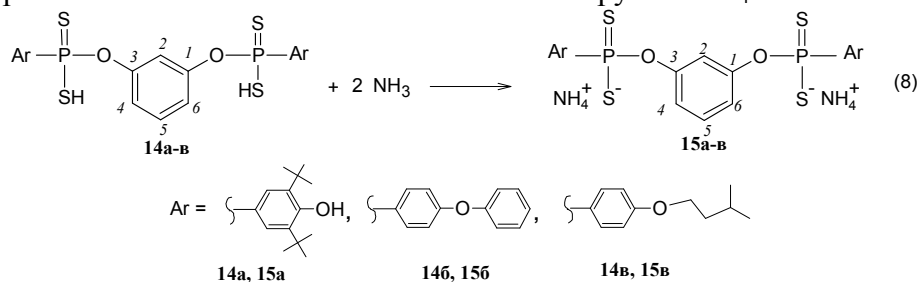
Известно, что 1,2-дигидроксибензолы в реакциях с 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами приводят к образованию продуктов 1,3,2-диоксатионофосфоланового строения (Shabana R., 1994; Woollins J. D., 1996; van Zyl W.E., 2000), которые, на наш взгляд являются вторичными продуктами. По нашему мнению, эти реакции протекают через образование бисдитиофосфоновых кислот в качестве первичных нестабильных продуктов, которые распадаются с элиминированием мономерных фрагментов  $\text{RPS}_2$  с гетероциклизацией. Мы предположили, что 1,3-дигидроксибензолы с 1,3-расположением гидроксильных групп под действием 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов могут приводить к образованию термически более стабильных бисдитиофосфоновых кислот. Эти реакции до нашей работы не

изучались. Для подтверждения этого предположения мы провели реакцию резорцина с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами (**4а-д**) (20-60 °С, от 2 ч до 10 дней) при большом разбавлении в безводном бензоле и получили бензол-1,3-бис(О,О'-органилдитиофосфоновые) кислоты (**14а-д**) (реакция 7).

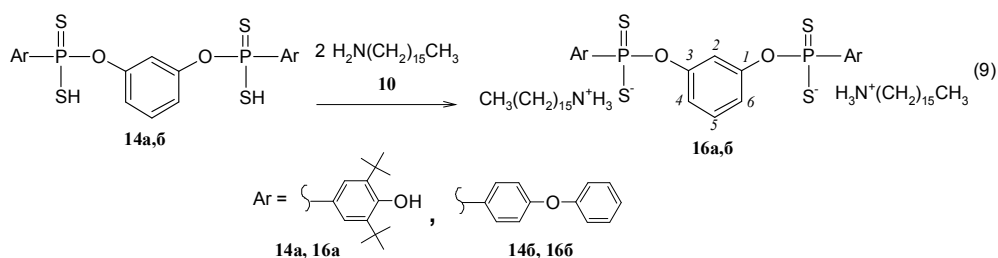


В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  дитиокислот фосфора (**14а-д**) содержится по одному сигналу в области, характерной для дитиофосфоновых кислот ( $\delta_{\text{P}}$  84-88 м.д.). Триплет при  $\delta$  4.04 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  бензол-1,3-бис(О,О'-4'-бутоксифенилдитиофосфоновой) кислоты (**14д**) в  $\text{CDCl}_3$  принадлежит метиленоксильным протонам (фрагмент  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.5 Гц). В этом же фрагменте  $\text{OCH}_2$  атом углерода в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения (**14д**) в  $\text{CDCl}_3$  даёт синглет при  $\delta$  68.00 м.д. и триплет в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $^1J_{\text{CH}}$  143.1 Гц). Масс-спектр электронного удара бензол-1,3-бис(О,О'-3',5'-ди-*tert*-бутил-4'-гидроксифенилдитиофосфоновой) кислоты (**14а**) содержит пик  $m/z$  711, который соответствует его молекулярному иону  $[\text{M}]^+$  (вычислено  $M$  711.0)

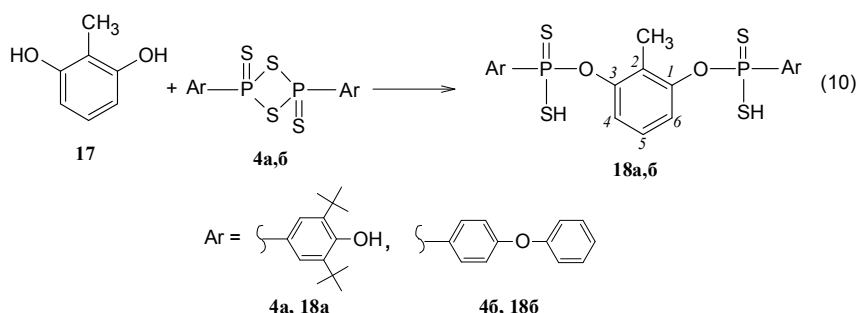
Бисдитиофосфоновые кислоты (**14а-в**) превращены в кристаллические диаммониевые соли (**15а-в**) при барботировании аммиака через растворы (бензол, 20-50 °С, 0.5-1 ч, реакция 8). Диаммониевые соли бензол-1,3-бис(О,О'-арилдитиофосфоновых) кислот (**15а**), (**15б**) и (**15в**) в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  в бензоле имеют сигналы при  $\delta_{\text{P}}$  104.9, 108.8 и 108.3 м.д. соответственно. В ИК спектрах солей (**15а-в**) находятся сильные широкие полосы поглощения с центрами при  $\nu$  3150-3421  $\text{cm}^{-1}$  валентных колебаний группы  $\text{NH}_4^+$ .



Ряд диаммониевых солей можно расширить, вводя первичные алкиламины в реакции с бисдитиофосфовыми кислотами. Так, *n*-гексадециламин (**10**) реагирует с бисдитиофосфовыми кислотами (**14а,б**) (бензол, 20 °С, 1 ч) с образованием ди-*n*-гексадециламмониевых солей (**16а,б**) (реакция 9). Полосы поглощения валентных колебаний в группе  $\text{NH}_3^+$  в ИК спектрах ди-*n*-гексадециламмониевых (**16а,б**) смещены в область высоких частот ( $\nu$  3321-3374  $\text{cm}^{-1}$ ) относительно группы  $\text{NH}_4^+$  ( $\nu$  3150-3421  $\text{cm}^{-1}$ ) диаммониевых солей (**15а-в**). Метильные протоны группы  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  обеих солей (**16а,б**) в ацетоне- $d_6$  проявляются в виде триплета при  $\delta$  0.81 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Гц). Таким образом, структура резорцина как представителя 1,3-дигидроксibenзолов в реакциях с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами обуславливает образование стабильных бисдитиофосфовых кислот в отличие от дитиофосфорилирования 1,2-дигидроксibenзолов.

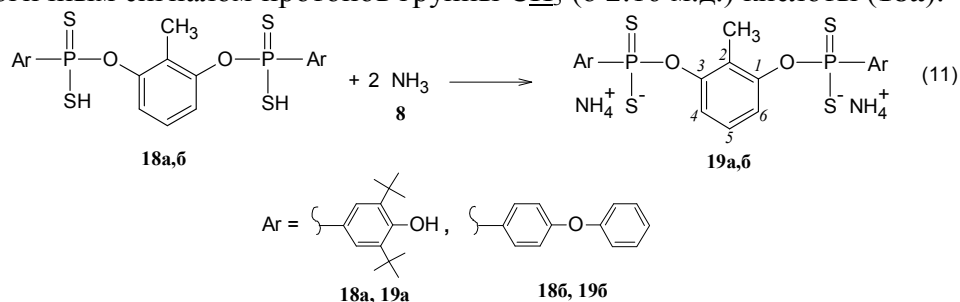


С целью расширения структурных вариаций бисдитиофосфоновых кислот в реакции с 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами мы ввели 2-метилрезорцин. Следовало выяснить, влияет ли метильный заместитель в положении 2 в молекулах 1,3-дигидроксибензолов на реакционную способность при дитиофосфорилировании 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами. Установлено, что 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфиды (**4a,b**) реагируют с 2-метилрезорцином (**17**) (бензол, 20-50 °С, 1.5-2 ч) с образованием кристаллических 2-метилбензол-1,3-бис(О,О'-арилдитиофосфоновых) кислот (**18a,b**) ( $\delta_{\text{P}}$  88-86 м.д.) (реакция 10).



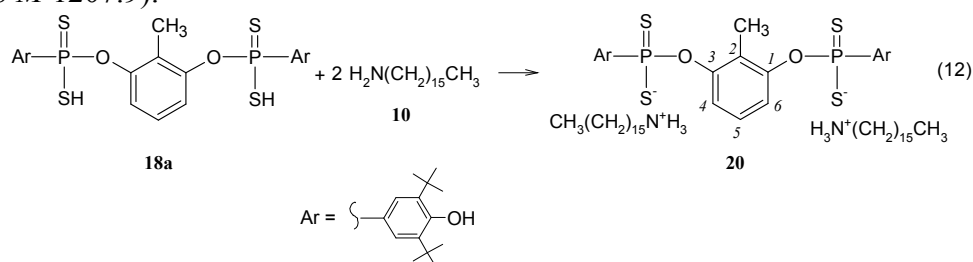
Таким образом, введение метильного заместителя в положение 2 в молекулу 1,3-дигидроксибензола существенного влияния на реакционную способность не оказывает, но влияет на положение сигналов протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ). Дублет дублетов протонов группы  $\text{C}^{2,6'}\text{H}_2\text{P}$  2-метилбензол-1,3-бис(О,О'-4'-феноксифенилдитиофосфоновой) кислоты (**18b**) смещён в область слабого поля ( $\delta$  8.09 м.д.,  $^3J_{\text{HH}}$  8.9 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  14.9 Гц) по сравнению с сигналами при  $\delta$  7.83 м.д. протонов  $\text{C}^{2,6'}\text{H}_2\text{P}$  сходной по строению дитиокислоты фосфора (**14b**) ( $^3J_{\text{HH}}$  8.3 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  13.4 Гц). Таким образом, введение метильного заместителя в положение 2 в молекулу 1,3-дигидроксибензола существенного изменения в реакционной способности по отношению к 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидам не вносит.

Бисдитиофосфоновые кислоты с 2-метильным заместителем (**18a,b**) способны образовывать соответствующие диаммониевые соли (**19a,b**) в реакции с аммиаком (бензол, 20 °С, 0.5 ч) ( $\delta_{\text{P}}$  107-112 м.д.) (реакция 11). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  диаммониевой соли (**19a**) синглет метильных протонов  $\text{CH}_3$  соли (**19a**) смещён в область слабого поля ( $\delta$  2.40 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом протонов группы  $\text{CH}_3$  ( $\delta$  2.16 м.д.) кислоты (**18a**).



Ряд алкиламмониевых солей бисдитиофосфоновых кислот дополнен на примере продукта реакции 2-метилбензол-1,3-бис(О,О'-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенилдитиофосфоновой) кислоты (**18a**) с *n*-гексадециламином (**10**) (бензол, 20 °С, 1 ч) (реакция 12). Кристаллическая ди-*n*-гексадециламмониевая соль (**20**) ( $\delta_{\text{P}}$  109.3 м.д.) в масс-спектре электро-

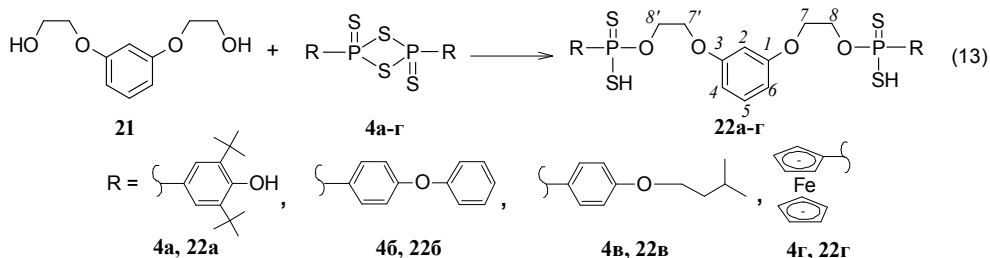
распылительной ионизации (ацетон) содержит пик  $m/z$  1209.5 молекулярного иона  $[M + H]^+$  (вычислено  $M$  1207.9).



Таким образом, в реакциях 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с резорцином и 2-метилрезорцином получены стабильные бисарилдитиофосфоновые кислоты и их диаммониевые соли в отличие от реакций с 1,2-дигидроксibenзолами, склонных к циклизации.

### Дитиофосфонирование 1,3-ди(2-гидроксиэтокси)бензола

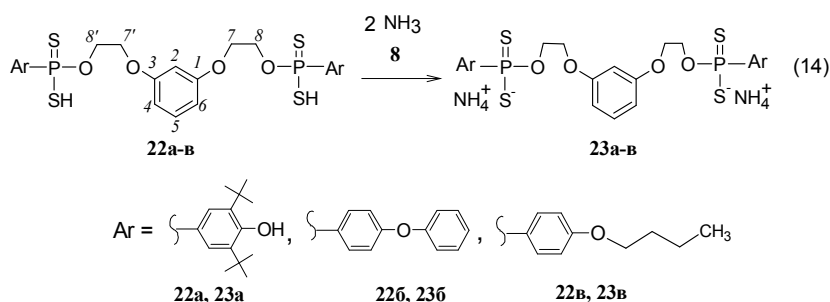
Структурные вариации бисдитиофосфоновых кислот удалось расширить при замене резорцина на его гидроксиэтоксилированное производное (**21**), содержащее две HO-группы в алифатических заместителях, реакционная способность которых в реакциях нуклеофильного замещения выше, чем у фенольных гидроксильных групп. Найдено, что 1,3-ди(2-гидроксиэтокси)бензол (**21**) реагирует с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами (**14a-г**) (бензол, 20 °С) с образованием бензол-1,3-бис[этокси-2-(органилдитиофосфоновых)] кислот (**22a-г**) (выходы 82-98 %) ( $\delta_r$  87.6-89.4 м.д.) (реакция 13).



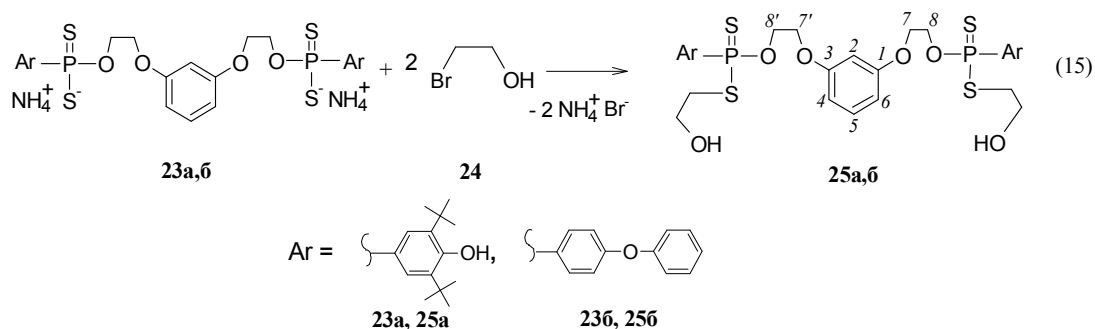
Для проведения реакции 13 использовали большое разбавление в сухом бензоле (0.2-0.3 г в 30-40 мл) при продолжительном перемешивании для предотвращения осмоления продуктов. В ИК спектре бензол-1,3-бис[этокси-2-(4'-феноксифенилдитиофосфоновой)] кислоты (**22б**) две полосы поглощения средней интенсивности при  $\nu$  2941 и 2815  $\text{cm}^{-1}$  относятся к симметричным и антисимметричным валентным колебаниям метиленовых групп в спейсере  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , которые отсутствуют в ИК спектре исходного 2,4-бис(4-феноксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида (**4б**). Присутствие двух спейсеров  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  в бисдитиофосфоновых кислотах (**22a-г**) подтверждается также данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Триплет при  $\delta$  4.27 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  4.6 Гц) соединения (**22б**) в  $\text{CDCl}_3$  относится к метиленовым протонам  $\text{C}^{7,7'}\text{H}_2$  двух фрагментов  $\text{OC}^{7,7'}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OR}$ . Метиленовые протоны  $\text{C}^{8,8'}\text{H}_2$ , присоединенные к атомам фосфора через атом кислорода соединения (**22б**) (фрагмент  $\text{CH}_2\text{C}^{8,8'}\text{H}_2\text{OR}$ ), дают дублет триплетов при  $\delta$  4.58 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  4.6 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  15.2 Гц). Масс-спектр электронного удара кислоты (**22б**) содержит пик  $m/z$  727, соответствующий его молекулярному иону  $[M]^+$  (вычислено  $M$  726.8). Масс-спектр MALDI TOF соединения (**22б**) (матрица – раствор серы в толуоле, бензол) даёт пик  $m/z$  726.5 его молекулярного иона.

Диаммониевые соли бензол-1,3-бис[этокси-2-(арилдитиофосфоновых)] кислот (**23a-в**) (выходы 84-93 %,  $\delta_r$  107.1-108.3 м.д.) получены при барботировании аммиака через растворы бисдитиофосфоновых кислот (**22a-в**) в бензоле (20 °С, 1 ч) (реакция 14). Особенности структуры кислот (**22**) и их солей (**23**) проявляются в химических сдвигах метоксильных протонов спейсеров  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ . Триплет метоксильных протонов  $\text{OC}^{7,7'}\text{H}_2$  (фрагмент

ОС<sup>7,7'</sup>Н<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОР) кислоты (**22б**) находится в более слабом поле (δ 4.27 м.д.) относительно триплетов аналогичных протонов соли (**23б**) (δ 3.96 и 4.08 м.д.).

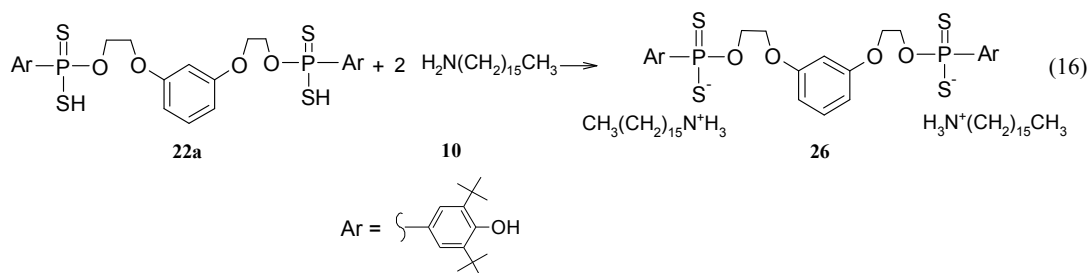


Диаммониевые соли (**23а-в**) могут служить промежуточными продуктами для получения новых S,S-диэфиров дитиокислот фосфора. Для проверки этого предположения мы ввели соли (**23а,б**) в реакцию с 2-бромэтанолом, содержащим лабильную связь С-Br, в соотношении 1:2. Однако по данным спектров ЯМР <sup>31</sup>P-<sup>1</sup>H} при продолжительном перемешивании реакционных смесей при 20 °С в бензоле образования продуктов не происходило. Продукты полного замещения (**25а**) и (**25б**) (δ<sub>P</sub> 109.9 и 96.9 м.д., соответственно) удалось получить при замене бензола на более полярный хлороформ и при кипячении в течение 3-14 ч (реакция 15).



Таким образом, установлена низкая реакционная способность 2-бромэтанола в реакциях замещения с диаммониевыми солями бисдитиофосфоновых кислот. С целью повышения реакционной способности реагентов в реакции 15 использовано ультразвуковое облучение (частота 22 кГц, мощность 400 Вт), что позволило получить продукты (**25а,б**) в бензоле при 40 °С в течение 15 мин. Наличие двух 2-гидроксиэтильных заместителей в бензол-1,3-бис[этокси-2-(S-2-гидроксиэтил-(3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенилдитиофосфонате)] (**25а**) подтверждено данными спектра ЯМР <sup>1</sup>H в CDCl<sub>3</sub>, в котором имеется дублет триплетов при δ 3.10 м.д. метиленовых протонов (фрагмент PSCН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 15.1 Гц) и при δ 3.55 м.д. – триплет протонов метоксильных групп (фрагмент ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц).

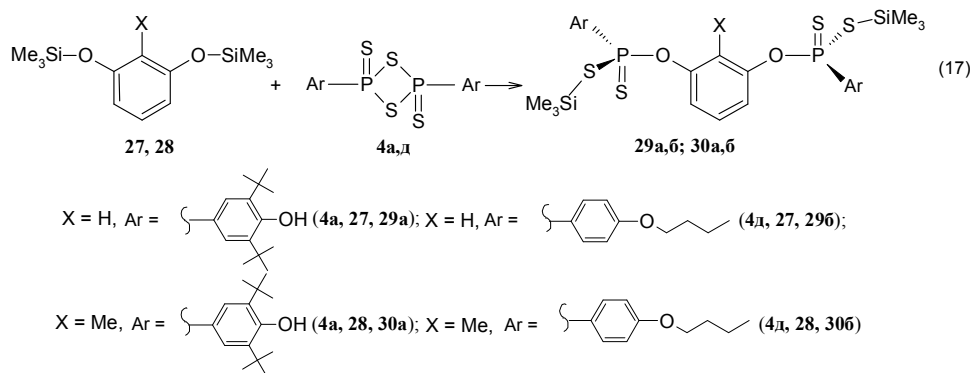
Бисдитиофосфоновая кислота (**22а**) на основе гидроксиэтоксилированного производного резорцина образует диаммониевую соль (**26**) (выход 91 %, δ<sub>P</sub> 111.3 м.д.) с *n*-гексадециламином (**10**) (бензол, 20 °С, 0.5 ч) (реакция 16). Соль (**26**) синтезировали двумя способами. Первый из них включает реакцию *n*-гексадециламина (**10**) с кислотой (**22а**), выделенной в реакции 13 (бензол, 20 °С, 0.5 ч); по второму варианту бензольный раствор, полученный при перемешивании 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида (**4а**) с 1,3-ди(2-гидроксиэтокси)бензолом (**21**) (бензол, 20 °С, 0.5 ч), обрабатывали *n*-гексадециламином (**10**) (20 °С, 1 ч). Триплет при δ 0.90 м.д. в спектре ЯМР <sup>1</sup>H в CDCl<sub>3</sub> соли (**26**) принадлежит метильным протонам *n*-гексадецильного заместителя СН<sub>3</sub>СН<sub>2</sub> (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.0 Гц). Метильные протоны *трет*-бутильных заместителей (СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>С дают интенсивный синглет при δ 1.46 м.д.



Таким образом, осуществлена цепочка химических превращений, начиная с дитиофосфонирования гидроксиэтоксилированного производного резорцина с образованием бисдитиофосфоновых кислот, содержащих этоксилированные спейсеры, превращённые в соответствующие диаммониевые соли и S,S'-диэфир.

### Дитиофосфонирование дисилилированных резорцинов

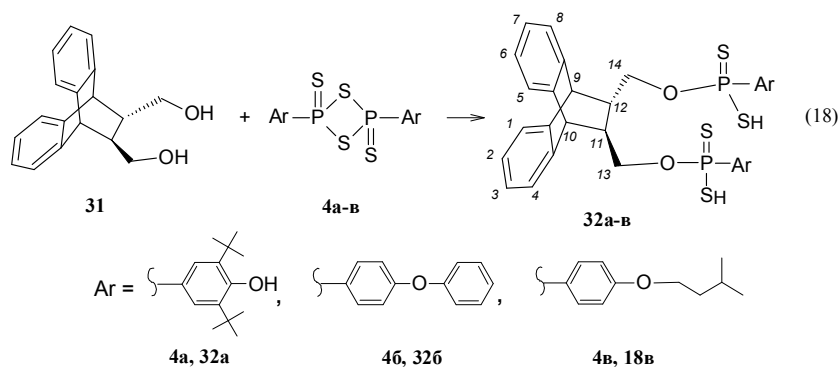
Эффективным способом защиты протонов гидроксильных групп является применение силильной защиты с образованием силиловых производных спиртов с лабильными связями O-Si, в качестве которых мы использовали дисилиловые производные резорцина и 2-метилрезорцина. 1,3-Бис(триметилсилокси)бензол (**27**) и 2-метил-1,3-бис(триметилсилокси)бензол (**28**) мы ввели в реакции с 2,4-диарил-1,3,2,4-дителиадифосфетан-2,4-дисульфидами. Учитывая присутствие двух триметилсилильных групп и двух связей O-Si в соединениях (**27**) и (**28**), можно было ожидать, что их реакции с 2,4-диарил-1,3,2,4-дителиадифосфетан-2,4-дисульфидами в зависимости от условий могут протекать с образованием моносилилированных или дисилилированных производных дитиокислот фосфора или их смесей. Установлено, что 2,4-диарил-1,3,2,4-дителиадифосфетан-2,4-дисульфиды (**4а,д**) реагируют с 1,3-бис(триметилсилокси)бензолом (**27**) и 2-метил-1,3-бис(триметилсилокси)бензолом (**28**) (бензол, 20 °C, 3-4 ч) с образованием S,S'-бис(триметилсилиловых) эфиров бисдитиофосфоновых кислот (**29а,б**) и (**30а,б**) соответственно (реакция 17).



По данным спектров ЯМР  $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$  и ЯМР  $^1\text{H}$  моносилиловые эфиры бисдитиофосфоновых кислот в реакционных смесях не обнаружены. Сигналы дисилилбисдитиофосфонатов (**29а,б**) и (**30а,б**) в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$  в бензоле расположены при  $\delta_{\text{P}}$  83-89 м.д., то есть практически в той же области, что и химические сдвиги соответствующих бисдитиофосфоновых кислот ( $\delta_{\text{P}}$  87-89 м.д.), что согласуется с монодентатной координацией дитиофосфонильных лигандов с атомами кремния. В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$  S,S'-бис(триметилсилилового) эфира бензол-1 пектре ЯМР  $^1\text{H}$  диастереомеров S,S'-бис(триметилсилилового) эфира бензол-1,3-бис(О,О'-4'-бутоксифенилдитиофосфоновой) кислоты (**29б**) в  $\text{CDCl}_3$  относятся к протонам двух групп  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ . Таким образом, в результате применения силильной защиты синтезированы новые S,S'-дисилиловые эфиры бисдитиофосфоновых кислот с двумя лабильными связями S-Si. Силильная защита может быть снята в реакциях замещения с целью получения новых эфиров дитиокислот фосфора с потенциальной биологической активностью.

### Дитиофосфонирование *транс*-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-диметилола

Бисдитиофосфоновые кислоты получены не только на основе дифенолов или многоатомных фенолов, но и гликолей (Chauhan H.P.S. с сотр., 1983; Shabana R.S. с сотр., 1993; Черкасов Р.А. с сотр., 1986). В ряду гликолей мы выбрали *транс*-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-диметилол (**31**), особенность структуры которого состоит в том, что гидроксиметильные заместители у атомов C<sup>11</sup>-C<sup>12</sup> расположены по разные стороны центрального цикла. Мы предположили, что *транс*-расположение двух гидроксиметильных заместителей будет благоприятствовать образованию бисдитиофосфоновых кислот, а не вторичных фосфатионоцикланов. С целью проверки этого предположения мы впервые изучили реакцию 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов (**4а-в**) с диолом (**31**) (бензол, 20 °С, 1-5 ч) и получили оптически активные *транс*-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-бис[метил-О-(арилдитиофосфоновые кислоты)] (**32а-в**) {[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> -2.3°, с 1.250, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> для соединения (**32а**) и [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> -3.5°, с 0.800, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> для продукта (**32в**)} (реакция 18).



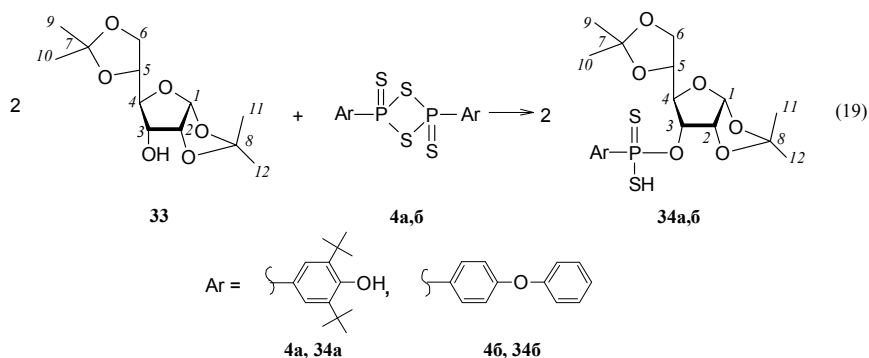
В спектрах ЯМР <sup>31</sup>P-{<sup>1</sup>H} в бензоле соединений (**32а-в**) содержатся по одному сигналу при δ<sub>p</sub> 88.2-86.2 м.д. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H кислоты (**32в**) в CDCl<sub>3</sub> имеются два дублета при δ 4.09 и 4.14 м.д., относящиеся к двум метиновым протонам у атомов углерода C<sup>9</sup> и C<sup>10</sup> (фрагмент C<sup>9,10</sup>HC<sup>11,12</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Гц и <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.4 Гц). В ИК спектре *транс*-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-бис[метил-О-(4-*изо*-амилоксифенилдитиофосфоновой кислоты)] (**32в**) имеются две слабые широкие полосы поглощения при ν 2549 и 2426 см<sup>-1</sup>, относящиеся к валентным колебаниям связей S-H свободного и связанного характера соответственно. Таким образом, реакция дитиофосфонирования *транс*-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-диметилола под действием 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов приводит к образованию оптически активных бисдитиофосфоновых кислот.

### Дитиофосфонирование diketонидов моносахаридов

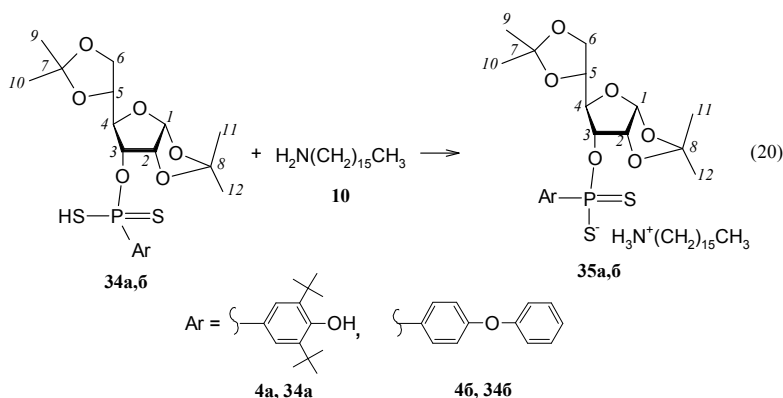
Широкие перспективы для создания новых дитиофосфоновых кислот могут быть открыты при систематическом изучении дитиофосфонирования моносахаридов, среди которых α-*D*-аллофураноза, α-*D*-глюкофураноза и *D*-маннит обладают относительно простой структурой, приемлемой для идентификации получаемых продуктов. Для того, чтобы избежать возможных трудностей по выделению и очистке продуктов, мы применили метод ацетонной защиты протонов гидроксильных групп, находящихся у атомов углерода C<sup>1</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>5</sup> и C<sup>6</sup> α-*D*-аллофуранозы и α-*D*-глюкофуранозы. Гидроксильная группа при атоме углерода C<sup>3</sup> в молекуле 1,2:5,6-ди-О-*изо*-пропилиден-α-*D*-аллофуранозы (**33**) остаётся свободной, с участием которой, как мы установили, проходит реакция с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами (**4а,б**) (бензол, 20-40 °С, 1-3 ч) с образованием кристаллических О-[1,2:5,6-ди-О-*изо*-пропилиден-α-*D*-аллофураноза-3-ил]арилдитиофосфоновых кислот (**34а,б**) (δ<sub>p</sub> 91.5-87.4 м.д.) (реакция 19). По данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} гетероциклические фрагменты остаются неизменными в молекулах дитиокислот фосфора (**34а,б**). Два синглета при δ 1.39 и 1.59 м.д. в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (**34а**) в ацетоне-*d*<sub>6</sub> соответст-



вуют протонам четырёх метильных групп двух диоксалановых циклов [фрагменты  $(C^{11,12}H_3)_2C$  и  $(C^{9,10}H_3)_2C$ ], что свидетельствует о сохранении ацетоновых защитных групп в процессе дитиофосфонирования.

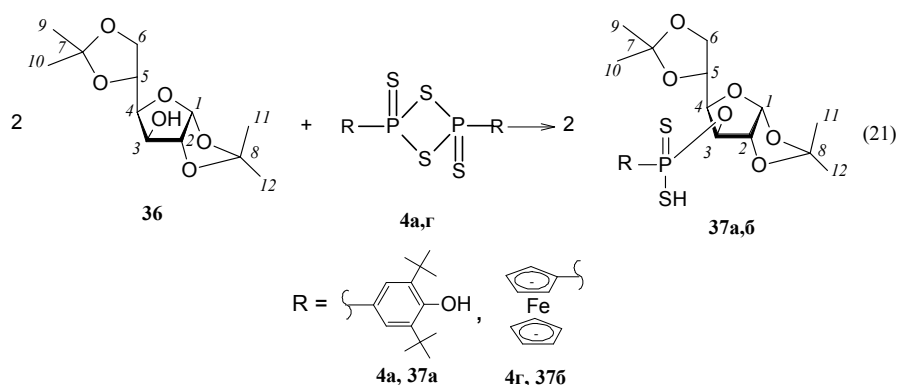


Дитиофосфоновые кислоты (**34a,b**) превращены в *n*-гексадециламмониевые соли (**35a,b**) ( $\delta_p$  105-113 м.д.) (бензол или хлороформ, 20 °С, 1 ч) (выходы 97 и 90 %, соответственно) (реакция 20). В спектре ЯМР  $^1H$  в ацетоне- $d_6$  соли (**35b**) имеется триплет при  $\delta$  0.80 м.д., принадлежащий протонам терминальной метильной группы *n*-гексадецильного фрагмента  $CH_3CH_2$  ( $^3J_{HH}$  6.5 Гц). Метиленовые протоны  $C^1H_2$  аллофуранозного цикла соединения (**35b**) проявляются в виде дублета при  $\delta$  5.74 м.д. за счёт взаимодействия с метиновым протоном  $C^2H$  ( $^3J_{HH}$  4.1 Гц).



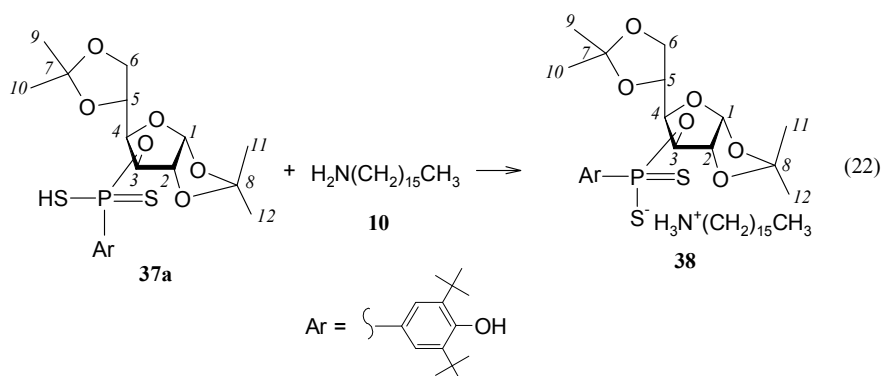
Таким образом, из диацетонида  $\alpha$ -D-аллофуранозы получены дитиофосфоновые кислоты и их аммониевые соли, которые могут иметь перспективы в качестве биологически активных веществ.

Стереоизомерная  $\alpha$ -D-аллофуранозе  $\alpha$ -D-глюкофураноза в виде её диацетонидного производного может также быть вовлечена в реакции дитиофосфонирования. Установлено, что 1,2:5,6-ди-О-изо-пропилиден- $\alpha$ -D-глюкофураноза (**36**) реагирует с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами (**4a,g**) (бензол, 20 °С, 1-2 ч) с образованием О-[1,2:5,6-ди-О-изо-пропилиден- $\alpha$ -D-глюкофураноза-3-ил]органилдитиофосфоновых кислот (**37a,b**) ( $\delta_p$  92.6 и 89.4 м.д., соответственно) (реакция 21). В ГЖХ кислоты (**37a**) (бензол) содержится один интенсивный пик с временем удерживания 7.28 мин.



Дитиофосфоновая кислота (**37a**) проявляет оптическую активность ( $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +2.9^\circ$ , с 0.72,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ). Сравнительный анализ спектральных данных дитиофосфоновых кислот, получаемых на основе  $\alpha$ -D-аллофуранозы и  $\alpha$ -D-глюкофуранозы, может иметь фундаментальное значение для стереохимии элементоорганических соединений. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в ацетоне- $d_6$  сигналы протонов дитиофосфоновой кислоты (**37a**), полученной из  $\alpha$ -D-глюкофуранозы, смещены в область слабого поля, чем химические сдвиги аналогичных групп протонов кислоты (**34a**) на основе  $\alpha$ -D-аллофуранозы. Сигнал метинового протона фрагмента  $\text{C}^5\text{H}$  аллофуранозного производного (**34a**) находится при  $\delta$  4.17 м.д., тогда как сигнал аналогичного протона  $\text{C}^5\text{H}$  кислоты (**37a**) на основе  $\alpha$ -D-глюкофуранозы расположен в более слабом поле ( $\delta$  4.31 м.д.).

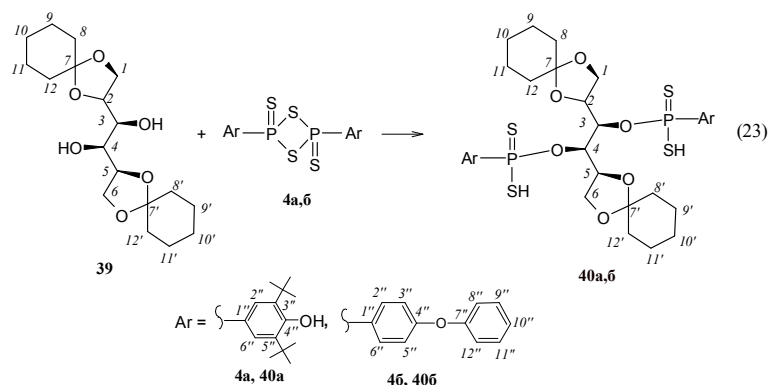
*n*-Гексадециламмониевая соль (**38**) ( $\delta_{\text{P}}$  103.3 м.д.), полученная в реакции О-[1,2:5,6-ди-О-изо-пропилиден- $\alpha$ -D-глюкофураноза-3-ил]-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенилдитиофосфоновой кислоты (**37a**) с *n*-гексадециламином (**10**) (бензол, 20 °С, 2 ч) (реакция 22), является стереоизомерной соли (**35a**) (см. реакцию 20).



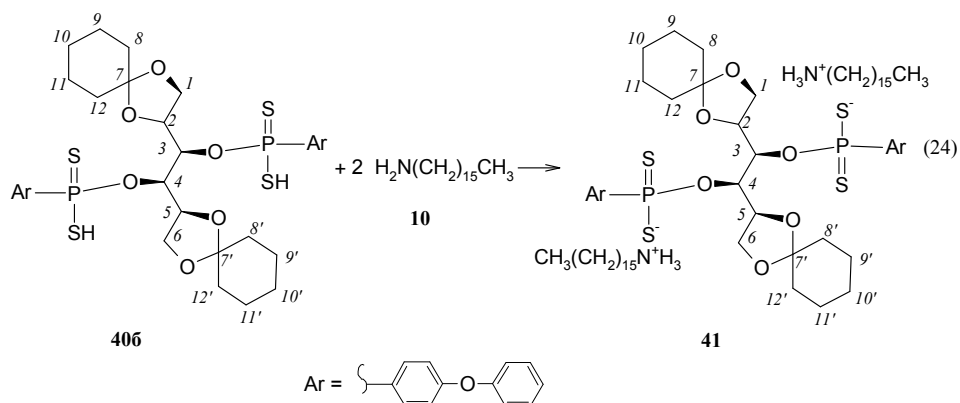
Смещение сигналов протонов циклических фрагментов в сторону слабого поля наблюдается в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{CDCl}_3$  *n*-гексадециламмониевой соли (**38**) по сравнению с сигналами аналогичных протонов соли (**35a**), полученной из  $\alpha$ -D-аллофуранозы. Дублет при  $\delta$  4.47 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  2.8 Гц), соответствующий метиновому протону  $\text{C}^5\text{H}$  соли (**38**), сдвинут в слабое поле по сравнению с сигналом протона  $\text{C}^5\text{H}$  соединения (**35a**) ( $\delta$  4.26 м.д.).

Серию дитиокислот фосфора с моносахаридными группами можно дополнить при дитиофосфонировании других моносахаридов ряда сахарных спиртов (альдитов). Среди них можно отметить D-маннит в качестве шестиатомного спирта, который в реакциях дитиофосфонирования, как можно было предположить, мог бы приводить к сложной смеси продуктов. Поэтому мы применили кетонидную защиту D-маннита. В молекуле 1,2:5,6-ди-О-циклогексиден-D-маннита (**39**) две свободные гидроксильные группы у атомов углерода  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^4$  имеют *транс*-расположение. Учитывая результат реакции дитиофосфонирования антрацендиола (**31**) с *транс*-расположением двух гидроксильных групп (реакция 18), можно ожидать образования бисдитиофосфоновых кислот в реакции дикетонида (**39**) с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами (**4a,б**). Действительно, оптически активные D-

1,2:5,6-бис(циклогексидендиокси)гексан-3,4-бис(арилдитиофосфоновые) кислоты (**40a,б**) ( $\delta_p$  90.9-87.6 м.д.) {для соединения (**40a**)  $[\alpha]_D^{20} +2.8^\circ$  (с 0.72, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)} получены в реакции 23 (бензол, 20-40 °С, 1-2 ч). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н соединения (**40a**) в CDCl<sub>3</sub> содержит два интенсивных синглета при  $\delta$  1.48 и 1.49 м.д. одинаковой интенсивности метильных протонов (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C.



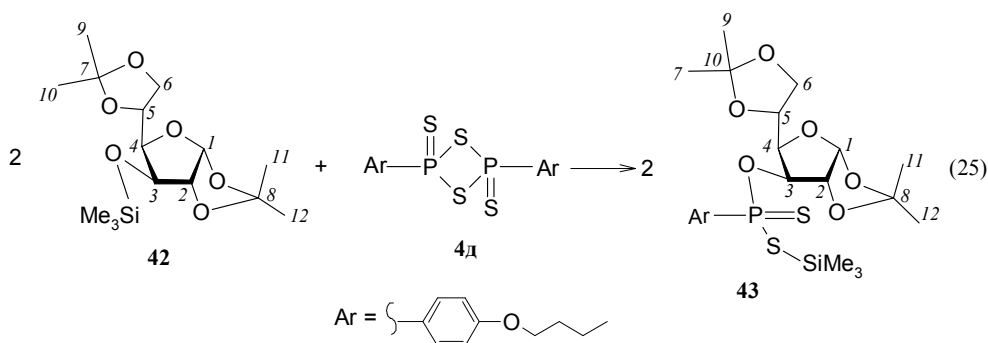
Кислота (**40б**), полученная *in situ* из 2,4-ди(4-феноксифенил)-1,3,2,4-дителиадифосфетан-2,4-дисульфида (**4б**) и гликоля (**39**), при обработке *n*-гексадециламином (**10**) (бензол, 40 °С, 2 ч) образует оптически активную соль (**41**) ( $[\alpha]_D^{20} +2.1^\circ$ , с 0.72, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) ( $\delta_p$  107.3 м.д.) (реакция 24). Триплет при  $\delta$  0.81 м.д. в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н соединения (**41**) в CDCl<sub>3</sub> принадлежит метильным протонам двух гексильных групп (фрагмент CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.5 Гц). Ароматические протоны двух фрагментов C<sup>2,6</sup>H<sub>2</sub>P проявляются в виде дублета дублетов при  $\delta$  7.91 м.д. (<sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 14.6 Гц). Мультиплет при  $\delta$  8.03 м.д. относится к протонам группы NH<sub>3</sub><sup>+</sup>.



Таким образом, разработан мягкий способ введения дитиофосфонильных заместителей по двум связям О-Н дициклогексиденового производного *D*-маннита с образованием оптически активных бисдитиофосфоновых кислот и диаммониевых солей.

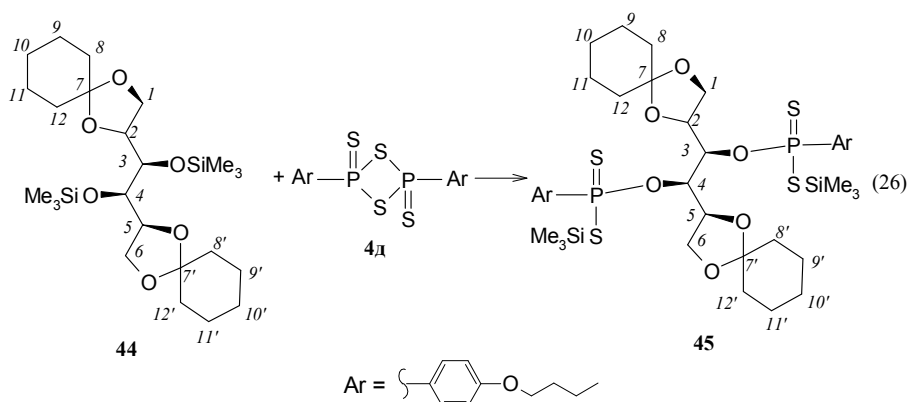
### Дитиофосфонирование силилированных diketонидов моносахаридов

Моносахариды также можно ввести в реакции дитиофосфонирования в виде их силиловых производных с целью синтеза новых S-силиловых эфиров дитиокислот фосфора с фармакоформными сахаридными фрагментами, перспективных для получения соответствующих S-эфиров в реакциях замещения. В связи с этим мы использовали силиловые и дисилиловые эфиры diketонидов  $\alpha$ -*D*-глюкофуранозы и *D*-маннита в реакциях дитиофосфонирования. При обработке триметилсилилового эфира 1,2:5,6-ди-О-изо-пропилиден- $\alpha$ -*D*-глюкофуранозы (**42**) 2,4-ди(4-бутоксифенил)-1,3,2,4-дителиадифосфетан-2,4-дисульфидом (**4д**) (бензол, 20 °С, 2 ч) выделен S-триметилсилиловый эфир О-[1,2:5,6-ди-О-изо-пропилиден- $\alpha$ -*D*-глюкофураноза-3-ил]-4'-бутоксифенилдитиофосфоновой кислоты (**43**) ( $\delta_p$  72.1 м.д.) (реакция 25).



Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  продукта (43) в  $\text{CDCl}_3$  при  $\delta$  1.31 м.д. содержит синглет (квартет в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $^1J_{\text{CH}}$  117.9 Гц) атомов углерода трёх метильных групп у атома кремния [фрагмент  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ]. По данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  глюкофуранозный остов в молекуле соединения (43) остаётся неизменным. Таким образом, дитиофосфонирование силилированного дикетонида  $\alpha$ -D-глюкофуранозы протекает с разрывом связи O-Si и образованием S-силилдитиофосфоната с моносахаридным фрагментом.

Метод силильной защиты мы распространили и на дикетониды D-маннита. Найдено, что в реакции 3,4-бис(триметилсилилового) эфира 1,2:5,6-ди-O-циклогексиден-D-маннитола (44) с 2,4-ди(4-бутоксифенил)-1,3,2,4-дитадифосфетан-2,4-дисульфидом (4д) при 20 °C в течение 4 ч образуется бис(S-триметилсилиловый) эфир D-1,2:5,6-бис(циклогексидендиокси)гексан-3,4-бис(4'-бутоксифенилдитиофосфоновой) кислоты (45) ( $\delta_{\text{P}}$  72.1 м.д.), обладающий оптической активностью (реакция 26). В спектре ЯМР  $^{29}\text{Si}-\{^1\text{H}\}$  соединения (45) в бензоле имеется узкий синглет при  $\delta_{\text{Si}}$  33.0 м.д. Протоны метильных групп у двух атомов кремния  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (45) в  $\text{CDCl}_3$  дают два интенсивных синглета при  $\delta$  0.21 и 0.37 м.д., что обусловлено образованием 1:1 смеси диастеремеров.



Таким образом, разработан эффективный способ получения оптически активных S,S-дисиловых эфиров бисдитиофосфоновых кислот на основе хиральных дикетонидов сахарных спиртов на примере D-маннита.

### Биологическая активность дитиокислот фосфора и их аммониевых солей

Мы провели оценку потенциальной биоактивности синтезированных соединений с помощью программы PASS, которая дала прогноз, в основном, на возможное ингибирование ферментов с вероятностью 70-90 % под действием полученных в работе дитиокислот фосфора, их солей и эфиров. Ряд полученных дитиокислот фосфора и их аммониевых солей испытаны на антимикробную активность на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры музейных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus cereus* и *Candida albicans* ATCC 885-653. Установлено, что изученные дитиокислоты фосфора и их соли наибольшую

активность проявляют, в основном, в отношении грамположительных бактерий и грибов рода *Candida*.

Методом разведений в питательных средах определена минимальная ингибирующая концентрация (МИК) полученных дитиокислот фосфора и их аммониевых солей. Найдено, что в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р *n*-гексадециламмониевая соль О-[1,2:5,6-ди-О-изо-пропилиден- $\alpha$ -D-аллофураноза-3-ил]-4'-феноксифенилдитиофосфоновой кислоты (**35б**) в 5 раз (12.5 мг/л), а *n*-гексадециламмониевая соль D-1,2:5,6-бис(циклогексалидендиокси)гексан-3,4-бис(4'-феноксифенилдитиофосфоновой) кислоты (**41**) (25.0 мг/л) в 3 раза превосходят по антимикробной активности антибиотик хлорамфеникол (62.5 мг/л).

Фунгицидная активность бисдитиофосфоновых кислот и их диаммониевых солей на основе резорцинов оценена по отношению к спорам плесневых грибов *Aspergillus spp.* и *Penicillium spp.* методом посева на твёрдые питательные среды. Показано, что диаммониевые соли бисдитиофосфоновых кислот (**23а,б**) на основе резорцинов обладают более высокой антимикотической активностью, чем исходные бисдитиофосфоновые кислоты.

Изучение мутагенных и токсических свойств полученных на основе резорцинов бисдитиофосфоновых кислот (**14а**), (**14б**), (**22а**) и (**22б**) и их диаммониевых солей (**23а**) и (**23б**) в классическом тесте Эймса без метаболической активации на тестерном штамме *Salmonella typhimurium* TA 100 показало, что ни одно из изученных соединений ни в одной из исследуемых концентраций не вызывало мутагенных эффектов. Токсические эффекты определены по выживанию тестерного штамма *Salmonella typhimurium* TA 100 по сравнению с контролем. Установлено, что среди бисдитиофосфоновых кислот и их диаммониевых солей на основе резорцинов слабыми токсическими эффектами обладают кислоты (**14а**) и (**22а**) и соль (**23а**). Способность бисдитиофосфоновых кислот на основе резорцинов (**14а**), (**14б**), (**22а**), (**22б**) и диаммониевых солей бисдитиофосфоновых кислот на основе резорцинов (**23а**) и (**23б**) индуцировать мутации генов в бактериях исследована в тесте Эймса на тестерном штамме *Salmonella typhimurium* TA 100. Найдено, что изученные соединения мутагенных эффектов не проявляют. Диаммониевые соли бисдитиофосфоновых кислот на основе резорцинов (**23а**) и (**23б**) десмутагенных действий (способность снижать активность мутагенов) ни в одной из исследуемых концентраций не оказывают. Диаммониевая соль бензол-1,3-бис[этоксид-2-(4'-феноксифенилдитиофосфоновой) кислоты] (**23б**) обладает невысокой биоантимутагенной активностью по отношению к бактерии *Salmonella typhimurium* TA 100.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработана стратегия создания новых структурно разнообразных дитиокислот фосфора и их аммониевых солей, обладающих антимикробной активностью, путём введения асимметрических атомов углерода и фармакофорных групп в их молекулы взаимодействием сульфидов фосфора с природными хиральными субстратами.

2. Впервые получены хиральные дитиофосфонаты в виде солей в реакциях хинина с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами. Синтезированы новые дитиофосфорные и дитиофосфоновые кислоты, их аммониевые и алкиламмониевые соли с фармакофорными арильными, пиррольными и имидазольными заместителями при взаимодействии 2,6-диметилфенола с тетрафосфордекасульфидом, 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенола и 4-(имидазол-1-ил)фенола с 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами.

3. Получены ранее неизвестные бисарилдитиофосфоновые кислоты и их диаммониевые соли в реакциях резорцина, 2-метилрезорцина и 1,3-ди(2-гидроксиэтоксид)бензола с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами. Структура 1,3-дигидроксибензолов с 1,3-расположением гидроксильных групп в реакциях с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами обуславливает образование стабильных бисдитиофосфоновых кислот в отличие от 1,2-дигидроксибензолов, склонных к циклизации.

4. Синтезированы новые оптически активные бисдитиофосфоновые кислоты в реакциях 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с *транс*-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-диметиолом и дициклогексиденовым дикетонидом *D*-маннита; этот синтетический результат обусловлен *транс*-расположением двух гидроксильных групп.

5. Созданы новые классы дитиофосфоновых кислот с фармакофорными моносахаридными фрагментами на основе реакций 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с кетонидами моносахаридов. Эффективно применён метод ацетоновой защиты протонов гидроксильных групп у атомов углерода C<sup>1</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>5</sup> и C<sup>6</sup> α-*D*-аллофуранозы и α-*D*-глюкофуранозы в реакциях с 2,4-диорганил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами, что обусловило образование оптически активных дитиофосфоновых кислот.

6. Разработан новый подход к оптически активным дисилиловым эфирам дитиофосфоновых кислот на основе сульфидов фосфора. Реакции 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с дисилиловыми производными резорцина, 2-метилрезорцина и О,О-дисилилового эфира дикетонида *D*-маннита проходят с расщеплением двух связей О-Si и образованием S,S-дисилиловых эфиров бисдитиофосфоновых кислот.

7. Полученные дитиокислоты фосфора и их аммониевые соли обладают антимикробной активностью, не имеют мутагенного действия, генетически безопасны и не приводят к десмутагенным воздействиям.

#### **Основные результаты работы изложены в следующих публикациях**

##### ***Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК,***

##### ***для размещения материалов кандидатских диссертаций:***

1. Nizamov, I. S. Reactions of 2,4-diaryl 1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-disulfides with resorcinol and 1,3-bis(2-hydroxyethoxy)benzene / I. S. Nizamov, **Ye. N. Nikitin**, L. A. Almetkina, G. R. Sabirzyanova, A. R. Burilov, M. A. Pudovik // J. Sulfur Chem. - 2011. - V. 32, N 5. - P. 413-417.
2. Burilov, A. R. Thiophosphorylated resorcinol, calix[4]resorcinols and other hydroxyphenols / A. R. Burilov, I. S. Nizamov, L. A. Almetkina, Ye. M. Martianov, **Ye. N. Nikitin**, M. A. Pudovik, A. I. Konovalov // Phosphorus, Sulfur, and Silicon, and the Related Elements. - 2011. - V. 186, N 4. - P. 894-895.
3. Низамов, И. С. Реакция 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидов с резорцином / И. С. Низамов, Л. А. Альметкина, Г. Р. Сабирзянова, **Е. Н. Никитин**, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик // Журн. общ. химии. - 2012. - Т. 82, № 2. - С. 349-350.
4. Cherkasov, R. A. Thiophosphorylation of pharmacophoric phenols, diols, and triols / R. A. Cherkasov, I. S. Nizamov, Ye. M. Martianov, L. A. Almetkina, **Ye. N. Nikitin**, R. R. Shamilov // Phosphorus, Sulfur, and Silicon, and the Related Elements. - 2013. - V. 188. - P. 24-26.

##### ***Материалы конференций:***

5. Nizamov I. S. 2-Hydroxyethoxy derivatives of resorcinols and of calix[4]resorcinols in thiophosphorylation reactions / I. S. Nizamov, L. A. Almetkina, **Ye. N. Nikitin**, G. R. Sabirzyanova, A. R. Burilov, M. A. Pudovik // International congress on organic chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's theory of chemical structure of organic compounds: Book of abstracts. - Kazan, 2011. - P. 301.
6. Cherkasov, R. A. Thiophosphorylation of pharmacophoric phenols, diols and triols / R. A. Cherkasov, I. S. Nizamov, Ye. M. Martianov, L. A. Almetkina, **Ye. N. Nikitin**, R. R. Shamilov / 19-th International conference on phosphorus chemistry: Book of abstracts. - Rotterdam, Netherlands: VU University, 2012. - Poster 21.
7. Сабирзянова, Г. Р. Тиофосфорилированные производные резорцина и 1,3-бис(2-гидроксиэтокси)бензола / Г. Р. Сабирзянова, **Е. Н. Никитин**, Г. Т. Габдуллина, Л. А. Альметкина, Р. Р. Шамилов, И. С. Низамов, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик // XI Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского

- (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века»: Тез. докл. – Казань, КФУ, 2012. – С. 61.
8. Низамов, И. С. Бисдитиофосфоновые кислоты и их плюмбиловые производные на основе резорцина и 1,3-бис(2-гидроксиэтокси)бензола / И. С. Низамов, **Е. Н. Никитин**, Г. Р. Сабирзянова, Г. Т. Габдуллина, И. С. Захаров, А. Б. Маргулис, О. Н. Ильинская, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик // Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования», посвященной 75-летию со дня рождения В. В. Кормачева: Сборник материалов – Чебоксары, Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, 2012. – С. 142-143.
  9. Сабирзянова, Г. Р. Биологически активные тиофосфорилированные производные резорцинов и каликс[4]резорцинов / Г. Р. Сабирзянова, **Е. Н. Никитин**, И. И. Хабибрахманов, Р. Р. Шамилов, Д. И. Тазетдинова, И. С. Низамов // XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине»: Материалы конференции – Казань, КГМУ, 2012 г. – С. 112.
  10. Nizamov, I. S. Acetonides of monosaccharides and their silyl esters in dithiophosphorylation reactions / I. S. Nizamov, **Ye. N. Nikitin**, R. Z. Salikhov, R. F. Faskhetdinov, R. A. Cherkasov // Научная конференция с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров»: Тезисы докладов. - М.: ИНЭОС. - 2014. – С. 200.
  11. Cherkasov, R. A. Acetonides of monosaccharides and their trimethylsilyl esters in dithiophosphorylation reactions / R. A. Cherkasov, I. S. Nizamov, **E. N. Nikitin**, R. F. Faskhetdinov, I. D. Nizamov / Научная конференция с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров»: Тезисы докладов. - М.: ИНЭОС. - 2014. – С. 291.
  12. **Никитин, Е. Н.** Хиральные дитиофосфаты и дитиофосфонаты на основе хинина / Е. Н. Никитин, Р. Ф. Фасхетдинов, О. В. Шильникова, И. С. Низамов, Р. А. Черкасов // Всероссийская школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2014. – С. 287.